1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ventavis 10 microgrammes/ml, solution pour inhalation par nébuliseur

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 10 microgrammes d'iloprost (sous forme d'iloprost trométamol).
Une ampoule de 1 ml de solution contient 10 microgrammes d'iloprost.
Une ampoule de 2 ml de solution contient 20 microgrammes d'iloprost.

Excipient à effet notoire :
1 ml contient 0,81 mg d'éthanol à 96 % (équivalent à 0,75 mg d'éthanol)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour inhalation par nébuliseur
Solution limpide et incolore

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients adultes en classe fonctionnelle III (NYHA).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Ventavis doit être instauré et surveillé uniquement par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire.

Posologie

Dose par séance de nébulisation
Le traitement par Ventavis sera débuté avec une dose de 2,5 microgrammes d'iloprost (dose délivrée au niveau de l'embout buccal du nébuliseur). Si cette dose est bien tolérée, les administrations suivantes seront réalisées à la dose de 5 microgrammes. Si la dose de 5 microgrammes est mal tolérée, elle sera ramenée à 2,5 microgrammes par nébulisation.

Dose quotidienne
Les séances de nébulisation seront répétées 6 à 9 fois par jour, en fonction des besoins et de la tolérance du patient.

Durée du traitement
La durée du traitement dépend de l'état clinique du patient et est déterminée par le médecin. Si l'état clinique du patient se détériore malgré ce traitement, l'administration intraveineuse de prostacycline doit être envisagée.

Patients atteints d'insuffisance hépatique
L'élimination de l'iloprost est diminuée en cas d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Afin d'éviter toute accumulation systémique du produit pendant la journée, la prudence s'impose chez ces patients lors de la phase initiale d'ajustement de la posologie. Il conviendra de débuter le traitement avec des doses de 2,5 microgrammes en séparant chaque séance de nébulisation d'une durée de 3 à 4 heures (soit six prises quotidiennes au maximum). L'intervalle entre les séances de nébulisation peut ensuite être raccourci avec prudence en fonction de la tolérance individuelle. Si une dose allant jusqu'à 5 microgrammes est indiquée, il conviendra, lors de la mise en route du traitement, de respecter à nouveau un intervalle de 3 à 4 heures entre chaque séance de nébulisation. Cet intervalle pourra ensuite être raccourci en fonction de la tolérance individuelle. Après plusieurs jours de traitement, l'accumulation systémique de l'iloprost est peu probable du fait de l'interruption des prises pendant la nuit.

Patients atteints d'insuffisance rénale
Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses chez les patients ayant une clairance de la créatinine > 30 ml/min (valeur déterminée à partir de la créatininémie en utilisant la formule de Cockcroft et Gault). Les essais cliniques menés n'ont pas inclus de patient présentant une clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min. Les données acquises avec l'administration de l'iloprost par voie intraveineuse montrent une diminution de l'élimination de l'iloprost chez les patients présentant une insuffisance rénale nécessitant une dialyse. Par conséquent, la dose sera adaptée en suivant les mêmes recommandations que celles préconisées en cas d'insuffisance hépatique (cf. paragraphe ci-dessus).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Ventavis chez les enfants jusqu'à l'âge de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée issue d'études cliniques contrôlées n'est disponible.

Mode d'administration

Ventavis est destiné à être administré par voie inhalée à l'aide d'un nébuliseur. La solution pour inhalation par nébuliseur prête à l'emploi de Ventavis 10 microgrammes/ml doit être administrée à l'aide d'un dispositif d'inhalation (nébuliseur) adapté (voir rubrique 6.6).

Les travaux menés avec deux nébuliseurs à air comprimé, HaloLite et Prodose, ont mis en évidence des caractéristiques de nébulisation satisfaisantes pour l'administration de Ventavis. Avec ces deux appareils, le diamètre médian aérodynamique massique (MMAD) de l'aérosol d'iloprost délivré était compris entre 2,6 et 2,7 micromètres.
Le contenu d'une ampoule de 2 ml de Ventavis, solution pour inhalation par nébuliseur, sera versé dans la cuve du nébuliseur immédiatement avant chaque séance de nébulisation. HaloLite et Prodose sont des appareils dosimétriques. La nébulisation s'interrompt automatiquement lorsque la dose pré-déterminée par la programmation de l'appareil a été délivrée. La durée de la nébulisation dépend de la fréquence respiratoire du patient.

Appareil	**Dose d'iloprost délivrée au niveau de l'embout buccal**	**Durée de la nébulisation (valeur estimée pour une fréquence respiratoire de 15 mouvements par minute)**
HaloLite et Prodose	2,5 microgrammes 5 microgrammes	4 à 5 min 8 à 10 min

Pour obtenir une dose de 5 microgrammes d'iloprost au niveau de l'embout buccal du nébuliseur, il est recommandé de répéter deux fois de suite la nébulisation avec la programmation pré-sélectionnée pour la dose de 2,5 microgrammes avec le volume de remplissage correspondant au contenu d'une ampoule de 2 ml de Ventavis, solution pour inhalation par nébuliseur, identifiée par un code couleur composé de deux anneaux (blanc et rose).

Venta-Neb, un nébuliseur portable à ultrasons alimenté par piles, présente également des caractéristiques de nébulisation satisfaisantes pour l'administration de Ventavis. Le MMAD mesuré de l'aérosol était de 2,6 micromètres.
Le contenu d'une ampoule de 2 ml de Ventavis, solution pour inhalation par nébuliseur, identifiée par un code couleur composé de deux anneaux (blanc et rose), sera versé dans la cuve du nébuliseur immédiatement avant chaque séance de nébulisation.

Deux programmes peuvent être exécutés :
P1 Programme 1 : 5 microgrammes de substance active sur l'embout buccal 25 cycles de nébulisation.
P2 Programme 2 : 2,5 microgrammes de substance active sur l'embout buccal 10 cycles de nébulisation.
Le programme préréglé est sélectionné par le médecin.

Venta-Neb invite le patient à inhaler par un signal optique et acoustique. La nébulisation s'interrompt automatiquement lorsque la dose pré-sélectionnée par la programmation de l'appareil a été délivrée. Pour obtenir la taille de gouttelettes optimale pour l'administration de Ventavis, il est nécessaire d'utiliser le déflecteur vert. Pour plus de détails, consulter le mode d'emploi du nébuliseur Venta-Neb.

Appareil	**Dose d'iloprost délivrée au niveau de l'embout buccal**	**Durée estimée de la nébulisation**
Venta-Neb	2,5 microgrammes 5 microgrammes	4 min 8 min

Le système I-Neb AAD est un nébuliseur portable manuel à tamis vibrant (technologie VMT, *Vibrating Mesh Technology*). Des ultrasons génèrent un aérosol en entraînant la solution à travers le tamis libérant un aérosol selon des caractéristiques de nébulisation satisfaisantes pour l'administration de Ventavis. Le diamètre massique médian (MMAD) mesuré sur l'aérosol délivré à l'embout buccal était de 2,1 micromètres.
Ce nébuliseur détermine, en adéquation avec la fréquence respiratoire du patient, la durée requise pour qu'une dose pré-spécifiée de 2,5 ou 5 microgrammes d'iloprost soit délivrée.

La dose pré-sélectionnée du système I-Neb AAD est régulée par la cuve du nébuliseur et le disque de contrôle correspondant. Il existe deux cuves différentes identifiées par un code couleur. Chacune des cuves dispose d'un disque de contrôle avec code couleur :
La cuve avec le clapet rouge doit être utilisée avec le disque de contrôle rouge pour la dose de 2,5 microgrammes.
La cuve avec le clapet violet doit être utilisée avec le disque de contrôle violet pour la dose de 5 microgrammes.

Le contenu d'une ampoule de 1 ml de Ventavis, identifiée par un code couleur composé de deux anneaux (blanc et jaune), sera versé dans la cuve appropriée du nébuliseur I-Neb AAD immédiatement avant chaque séance de nébulisation.

Appareil	**Dose d'iloprost délivrée au niveau de l'embout buccal**	**Durée estimée de la nébulisation**
I-Neb AAD	2,5 microgrammes 5 microgrammes	3,2 min 6,5 min

Les caractéristiques de l'aérosol délivré par le nébuliseur I-Neb étant légèrement différentes de celles des aérosols délivrés avec les dispositifs HaloLite, Prodose et Venta-Neb, et la solution nébulisée étant délivrée plus rapidement (voir rubrique 5.2), les patients stabilisés avec un type de nébuliseur ne doivent pas en changer sans surveillance médicale.

L'efficacité et la tolérance de l'iloprost inhalé n'ont pas été établies avec d'autres nébuliseurs offrant des caractéristiques de nébulisation différentes.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Pathologies au cours desquelles le risque hémorragique peut être majoré par les effets de Ventavis sur les plaquettes (telles que : ulcères gastro-duodénaux en évolution, traumatismes, hémorragie intracrânienne).
- Coronaropathie sévère ou angor instable.
- Infarctus du myocarde au cours des 6 mois précédents.
- Insuffisance cardiaque décompensée hors d'une surveillance médicale étroite.
- Arythmies sévères.
- Troubles vasculaires cérébraux (tels que : accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral) au cours des 3 mois précédents.
- Hypertension pulmonaire liée à une maladie veino-occlusive.
- Anomalie valvulaire congénitale ou acquise avec troubles de la fonction myocardique cliniquement significatifs non liés à l'hypertension pulmonaire.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de Ventavis est déconseillée chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire instable avec insuffisance cardiaque droite avancée. En cas de détérioration ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque droite, le relais par un autre traitement devra être envisagé.

Hypotension

La pression artérielle systémique devra être surveillée lors de la mise en route du traitement par Ventavis. Afin d'éviter une majoration de l'hypotension, la prudence est notamment recommandée en cas de pression artérielle systémique basse, d'hypotension orthostatique ou de traitements en cours par des médicaments pouvant diminuer la pression artérielle systémique. Le traitement par Ventavis ne doit pas être instauré chez des patients dont la pression artérielle systolique est inférieure à 85 mmHg. Il convient de rester vigilant quant à l'existence d'affections intercurrentes ou de traitements concomitants susceptibles de majorer le risque d'hypotension et de syncope (voir rubrique 4.5).

Syncope

L'effet vasodilatateur pulmonaire de l'iloprost inhalé est de courte durée (une à deux heures). La syncope est un symptôme fréquent de la maladie elle-même et peut également survenir sous traitement. Les patients présentant des syncopes en rapport avec l'hypertension pulmonaire doivent éviter tout effort inhabituel, notamment pendant leurs activités physiques. Une inhalation peut être utile avant tout exercice physique. L'augmentation de la fréquence de survenue de syncopes peut traduire un échappement thérapeutique, un manque d'efficacité et/ou une aggravation de la maladie. Il faut alors envisager un ajustement et/ou le changement du traitement (voir rubrique 4.8).

Patients atteints d'affections respiratoires

L'inhalation de Ventavis peut induire le risque de survenue de bronchospasme, en particulier chez les patients présentant une hyperréactivité bronchique (voir rubrique 4.8). En outre, le bénéfice de Ventavis n'est pas établi en cas de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou d'asthme sévère. Les patients présentant une infection pulmonaire aiguë, une BPCO ou un asthme sévère doivent être surveillés attentivement.

En cas de survenue de signes d'œdème pulmonaire lors de l'inhalation d'iloprost par des patients présentant une hypertension pulmonaire, la possibilité d'une pathologie veino-occlusive associée doit être envisagée. Le traitement doit être arrêté.

Maladie veino-occlusive pulmonaire

Les traitements vasodilatateurs pulmonaires peuvent aggraver de façon significative l'hémodynamique des patients ayant une maladie veino-occlusive pulmonaire. En cas d'apparition d'un œdème aigu du poumon, la possibilité d'une maladie veino-occlusive sous-jacente doit être envisagée et le traitement par Ventavis doit être interrompu.

Interruption du traitement

En cas d'interruption du traitement par Ventavis, le risque d'effet rebond ne peut être formellement exclu. Une surveillance étroite des patients est de rigueur en cas d'arrêt de l'iloprost et le relais par un autre traitement doit être envisagé chez les patients présentant un état clinique critique.

Insuffisance rénale ou hépatique

Les données acquises avec l'administration intraveineuse de l'iloprost montrent une diminution de l'élimination en cas d'altération de la fonction hépatique et chez les insuffisants rénaux dialysés (voir rubrique 5.2). L'initiation du traitement devra être prudente. Il est recommandé de respecter un intervalle de 3 à 4 heures entre les prises (voir rubrique 4.2).

Glycémie

L'administration orale prolongée d'iloprost clathrate chez le chien pendant une durée atteignant un an s'est accompagnée d'une légère augmentation de la glycémie à jeun. Il n'est pas exclu qu'il en soit de même chez l'être humain en cas de traitement prolongé par Ventavis.

Exposition accidentelle à Ventavis

Pour éviter toute exposition accidentelle, il est recommandé d'utiliser Ventavis avec des nébuliseurs déclenchés par l'inspiration (tels que HaloLite/Prodose, I-Neb) et dans une pièce bien ventilée.
Les nouveau-nés, les jeunes enfants et les femmes enceintes ne doivent pas être exposés à Ventavis dans l'air ambiant.

Contact avec la peau et les yeux, ingestion orale

La solution de Ventavis pour inhalation par nébulisation ne doit pas entrer en contact avec la peau et les yeux ; l'ingestion orale de Ventavis doit être évitée. L'inhalation du produit devra être réalisée uniquement à l'aide d'un embout buccal, en évitant toute administration par l'intermédiaire d'un masque facial.

Ventavis contient de l'éthanol

Ventavis contient une faible quantité d'éthanol (alcool), inférieure à 100 mg par dose**.**

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'iloprost peut potentialiser l'effet des agents vasodilatateurs et antihypertenseurs, et ainsi favoriser le risque d'hypotension (voir rubrique 4.4). La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de Ventavis et d'autres agents antihypertenseurs ou vasodilatateurs, une adaptation de la posologie pouvant alors être nécessaire.

Compte tenu de l'effet inhibiteur de l'iloprost sur les fonctions plaquettaires, son association avec des anticoagulants (comme l'héparine ou les coumariniques) ou d'autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (comme l'acide acétylsalicylique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la ticlopidine, le clopidogrel et les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa tels que l'abciximab, l'eptifibatide et le tirofiban) est susceptible de majorer le risque hémorragique. Une surveillance attentive des patients sous anticoagulants ou autres inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, selon les modalités conventionnelles de la pratique médicale, est recommandée.

La perfusion intraveineuse d'iloprost n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la digoxine lorsqu'elle est administrée en doses répétées par voie orale ou sur celle de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) lors d'une administration concomitante aux patients.
Bien qu'aucune étude clinique n'ait été réalisée, des études *in vitro* étudiant le potentiel inhibiteur de l'iloprost sur l'activité des enzymes du cytochrome P450 n'ont pas mis en évidence d'effet prédictif d'une inhibition significative du métabolisme des médicaments subissant cette voie de dégradation.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études menées chez l'animal ont mis en évidence des effets sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'iloprost chez la femme enceinte. Il convient néanmoins de prendre en considération le bénéfice du traitement et l'utilisation de Ventavis pourra être envisagée chez les femmes qui décident de poursuivre leur grossesse malgré les risques connus en cas d'hypertension artérielle pulmonaire pendant la grossesse.

Allaitement

Le passage de l'iloprost/ses métabolites dans le lait maternel n'a pas été évalué. De très faibles concentrations d'iloprost ont été retrouvées dans le lait chez les rates (voir rubrique 5.3). L'éventualité d'un risque pour l'enfant allaité ne pouvant être exclue, il est préférable de ne pas allaiter pendant le traitement par Ventavis.

Fertilité

Les études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de l'iloprost sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Chez les patients présentant des symptômes d'hypotension tels que des sensations vertigineuses, le traitement par Ventavis a un retentissement important sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
La prudence est de rigueur en début du traitement et jusqu'à ce que la tolérance individuelle du patient soit déterminée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables résultent de l'effet local lié à l'administration par inhalation de l'iloprost, tels qu'une toux, et de l'activité liée aux propriétés pharmacologiques des prostacyclines.

Les effets indésirables observés le plus fréquemment (≥ 20 %) dans les essais cliniques étaient : vasodilatation (dont hypotension), céphalées et toux. Les effets indésirables les plus graves ont été : hypotension, accidents hémorragiques et bronchospasme.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés ci-dessous sont issus des données regroupées à partir des essais cliniques de phase II et de phase III qui ont inclus 131 patients traités par Ventavis 10 microgrammes/ml et des données de pharmacovigilance. Les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent (≥1/10) et fréquent (≥1/100, <1/10). Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation et dont la fréquence ne peut être estimée à partir des données issues des essais cliniques, figurent dans la colonne intitulée « Fréquence indéterminée ».

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	**Très fréquent (≥1/10)**	**Fréquent (≥1/100, <1/10)**	**Fréquence indéterminée**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Accidents hémorragiques*§		Thrombopénie
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Céphalées	Etourdissements	
Affections cardiaques		Tachycardie, Palpitations	
Affections vasculaires	Vasodilatation Bouffées vasomotrices	Syncope§ (voir rubrique 4.4), Hypotension*	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Sensation de gêne/douleur thoracique Toux	Dyspnée Douleurs laryngopharyngées Irritation laryngopharyngée	Bronchospasme* (voir rubrique 4.4)/Sibilants
Affections gastro-intestinales	Nausées	Diarrhée Vomissements Irritations (incluant des douleurs) au niveau de la bouche et de la langue	Dysgueusie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash cutané	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur des mâchoires/trismus		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique§		

* Des cas ayant engagé le pronostic vital et/ou fatals ont été rapportés.
§ Voir rubrique « Description de certains effets indésirables particuliers »

Description de certains effets indésirables particuliers

Les accidents hémorragiques (épistaxis et hémoptysie, principalement) ont été très fréquents, comme cela est attendu dans cette population sous traitement anticoagulant associé. Le risque d'hémorragie peut être accru chez les patients recevant simultanément des inhibiteurs potentiels de l'agrégation plaquettaire ou des anticoagulants (voir rubrique 4.5). Les cas fatals ont inclus des hémorragies cérébrales et intracrâniennes.

Les syncopes sont une manifestation fréquente de la maladie elle-même, mais elles peuvent également survenir sous traitement. L'augmentation de la fréquence des syncopes doit faire évoquer une aggravation de la maladie ou un manque d'efficacité du médicament (voir rubrique 4.4).

Les œdèmes périphériques sont une manifestation très fréquente de la maladie elle-même, mais ils peuvent également survenir sous traitement. La fréquence des œdèmes périphériques doit faire évoquer une aggravation de la maladie ou un manque d'efficacité du médicament.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr

4.9 Surdosage

Symptômes

En cas de surdosage, peuvent survenir : hypotension, malaise vagal ainsi que céphalées, bouffées vasomotrices, nausées, vomissements et diarrhée.
Peuvent également être observées : augmentation de la pression artérielle, bradycardie ou tachycardie, douleurs dans les membres ou le dos.

Conduite à tenir

Aucun antidote n'est connu. En cas de surdosage, il conviendra d'interrompre la nébulisation, d'assurer une surveillance clinique et d'instaurer un traitement symptomatique si besoin.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents anti-thrombotiques, antiagrégants plaquettaires, à l'exception de l'héparine, code ATC : B01AC11

L'iloprost, principe actif de Ventavis, est un analogue synthétique de la prostacycline. Les effets pharmacologiques suivants ont été observés *in vitro*:

- Inhibition de l'agrégation, de l'adhésion et de la sécrétion plaquettaire
- Dilatation des artérioles et des veinules
- Augmentation de la densité capillaire et diminution de l'hyperperméabilité vasculaire induite par des médiateurs tels que la sérotonine ou l'histamine dans la microcirculation
- Stimulation du potentiel fibrinolytique endogène

Les effets pharmacologiques après inhalation de Ventavis sont les suivants :

Vasodilatation directe au niveau de la circulation artérielle pulmonaire, entraînant une amélioration significative de la pression artérielle pulmonaire, de la résistance vasculaire pulmonaire et du débit cardiaque, ainsi que de la saturation de l'oxygène dans le sang veineux mêlé.

Dans une étude randomisée de faible effectif, conduite en double aveugle et contrôlée contre placebo sur une durée de 12 semaines (Etude STEP), 34 patients initialement traités par bosentan 125 mg deux fois par jour depuis au moins 16 semaines et dont l'état clinique hémodynamique était stable avant inclusion, ont bien toléré l'association d'iloprost inhalé à la concentration de 10 microgrammes/ml (jusqu'à 5 microgrammes 6 à 9 fois par jour durant les heures d'éveil). La moyenne de la dose quotidienne inhalée était de 27 microgrammes et la moyenne du nombre d'inhalations par jour était de 5,6. Les effets indésirables aigus chez les patients recevant de façon concomitante le bosentan et l'iloprost correspondaient à ceux observés au cours d'une étude de phase III sur un plus large effectif de patients et au cours de laquelle les patients n'étaient traités que par l'iloprost. Il ne peut être tiré de conclusion fiable concernant l'efficacité de cette association compte tenu de la courte durée de l'étude et de la faible taille de l'échantillon étudié.

Aucune donnée clinique comparant directement, chez un même patient, la réponse hémodynamique aiguë à l'iloprost administré par voie intraveineuse et en inhalation n'est actuellement disponible. Les variations hémodynamiques observées sont en faveur d'une réponse aiguë, avec effet préférentiel de l'iloprost lorsqu'il est administré par voie inhalée sur les vaisseaux pulmonaires. L'effet vasodilatateur pulmonaire d'une inhalation unique disparaît en une à deux heures.

La valeur pronostique de ces observations hémodynamiques aiguës est cependant limitée car la réponse en aiguë n'est pas toujours corrélée avec un bénéfice à long terme d'un traitement par l'iloprost inhalé.

Données d'efficacité chez des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire

Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée contre placebo (étude RRA02997) a été conduite chez 203 patients adultes (iloprost inhalé à la concentration de 10 microgrammes/ml : n=101, placebo : n=102) présentant une hypertension pulmonaire stable. L'iloprost inhalé (ou le placebo) venait s'ajouter aux différents traitements déjà utilisés par le patient et pouvant inclure des anticoagulants, vasodilatateurs (ex : inhibiteurs calciques), diurétiques, oxygène ou digitaliques mais pas de PGI_2 (prostacycline ou ses analogues). Parmi les patients inclus, 108 patients présentaient une hypertension artérielle pulmonaire primitive, 95 une hypertension artérielle pulmonaire secondaire associée, pour 56 d'entre eux, à une maladie thromboembolique chronique, pour 34 d'entre eux, à une connectivite (incluant CREST et sclérodermie) et pour 4 d'entre eux à la prise d'un anorexigène. Les valeurs du test de marche à 6 minutes à l'inclusion ont révélé une limitation modérée de la capacité à l'effort : valeur moyenne : 332 mètres dans le groupe iloprost (valeur médiane : 340 mètres) et 315 mètres dans le groupe placebo (valeur médiane : 321 mètres). Dans le groupe iloprost, la valeur médiane de la dose quotidienne inhalée était de 30 microgrammes (valeurs extrêmes : 12,5 et 45 microgrammes/jour). Le critère principal d'efficacité défini pour cette étude était un critère combiné associant : une amélioration par rapport à la valeur initiale d'au moins 10% de la capacité à l'effort (mesurée par un test de marche à 6 minutes) à 12 semaines et une amélioration par rapport à la valeur initiale d'au moins une classe sur la classification NYHA à 12 semaines et l'absence d'aggravation de l'hypertension pulmonaire ou de décès durant ces 12 semaines. Sur ce critère combiné, le taux de réponses était de 16,8 % (17/101) dans le groupe iloprost et de 4,9 % (5/102) dans le groupe placebo (p=0,007).

Le test de marche à 6 minutes était augmenté en moyenne de 22 mètres après 12 semaines de traitement dans le groupe iloprost (-3,3 mètres dans le groupe placebo ; analyse réalisée sans valeur substitutive pour les décès ou les valeurs manquantes dans chacun des groupes).

Dans le groupe iloprost, la classe NYHA a été améliorée chez 26 % des patients (placebo 15 %) (p=0,032), inchangée chez 67,7 % des patients (placebo 76 %) et diminuée chez 6,3 % des patients (placebo 9 %). Les paramètres hémodynamiques invasifs ont été mesurés au début et après 12 semaines de traitement.

L'analyse en sous-groupes a montré l'absence d'effet du traitement comparativement au placebo sur le test de marche à 6 minutes pour le sous groupe de patients présentant une hypertension pulmonaire secondaire.
Une augmentation moyenne de la distance parcourue en 6 minutes de 44,7 mètres par rapport à une valeur moyenne à l'inclusion de 329 mètres était retrouvée après 12 semaines de traitement par iloprost inhalé dans le sous- groupe des 49 patients présentant une hypertension pulmonaire primitive. Dans le groupe placebo, la variation observée par rapport à la valeur initiale moyenne de 324 mètres était de -7,4 mètres (analyse réalisée sans valeur substitutive pour les décès ou les données manquantes dans chacun des groupes).

Aucune étude n'a été réalisée avec Ventavis dans l'hypertension pulmonaire chez l'enfant.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration d'iloprost par inhalation à la concentration de 10 microgrammes/ml chez des patients atteints d'hypertension pulmonaire (dose d'iloprost délivrée au niveau de l'embout buccal : 5 microgrammes; durée de nébulisation comprise entre 4,6 et 10,6 minutes), les concentrations sériques maximales d'iloprost mesurées en fin d'inhalation ont été de 100 à 200 picogrammes/ml. Elles diminuaient ensuite avec des demi-vies comprises entre environ 5 et 25 minutes. Dans les 30 à 60 minutes suivant la fin de l'inhalation, l'iloprost n'est plus décelable dans le compartiment central (limite de quantification : 25 picogrammes/ml).

Distribution

Aucune étude de la distribution n'a été effectuée après inhalation.

Après perfusion intraveineuse chez des volontaires sains, le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre était de 0,6 à 0,8 l/kg. La fixation de l'iloprost aux protéines plasmatiques totales est indépendante de la concentration entre 30 et 3 000 picogrammes/ml et se situe autour de 60 %, dont 75 % liés à l'albumine.

Biotransformation

Aucune étude du métabolisme de l'iloprost après inhalation de Ventavis n'a été effectuée.

Après administration intraveineuse, l'iloprost est largement métabolisé par beta-oxydation de la chaîne latérale carboxylique. L'iloprost n'est pas éliminé sous forme inchangée. Son principal métabolite est le tétranor-iloprost, qui est retrouvé dans les urines sous forme libre et conjuguée. Les études chez l'animal ont montré que le tétranor-iloprost est pharmacologiquement inactif. Les résultats d'études *in vitro* suggèrent que la voie de métabolisme du CYP 450 ne joue qu'un rôle mineur dans la biotransformation de l'iloprost. D'autres études *in vitro* indiquent que le métabolisme pulmonaire de l'iloprost est similaire après administration par voie intraveineuse ou par inhalation.

Élimination

Aucune étude de l'élimination n'a été effectuée après inhalation.

Chez des sujets dont les fonctions hépatiques et rénales sont normales, l'élimination de l'iloprost après perfusion intraveineuse se caractérise dans la plupart des cas par un schéma bi-phasique avec, des demi-vies moyennes respectives de 3 à 5 minutes et de 15 à 30 minutes. La clairance totale de l'iloprost est de l'ordre de 20 ml/kg/min, ce qui suggère une contribution extra-hépatique dans le métabolisme de l'iloprost.

Une étude d'équilibre des masses a été réalisée à l'aide de ^{3}H-iloprost chez des sujets sains. Après perfusion intraveineuse, la récupération de la radioactivité totale a été de 81 %, et les récupérations dans les urines et les fèces ont été respectivement de 68 % et de 12 %. Les métabolites sont éliminés du plasma et des urines en 2 phases, dont les demi-vies calculées sont d'environ 2 et 5 heures (plasma) et 2 et 18 heures (urine)**.**

Caractéristiques pharmacocinétiques après utilisation des différents nébuliseurs

Une étude croisée randomisée menée chez 20 hommes adultes sains a étudié les caractéristiques pharmacocinétiques de Ventavis (5 microgrammes d'iloprost) après inhalation à l'aide du nébuliseur I-Neb AAD par comparaison avec le nébuliseur Prodose (programmation avec le disque de 5 microgrammes).
Les concentrations sériques maximales (C_{max}) observées étaient plus élevées et atteintes plus rapidement (T_{max}) après inhalation de Ventavis par l'intermédiaire du nébuliseur I-Neb AAD par rapport au nébuliseur Prodose. De même, les expositions systémiques, mesurées par le calcul de l'aire sous la courbe (ASC_{0-t}) des concentrations sériques après nébulisation étaient plus élevées avec le nébuliseur I-Neb AAD. Les résultats pharmacocinétiques reflètent les légères différences observées sur les caractéristiques des nébulisats *in vitro* avec ces deux nébuliseurs (voir rubrique 4.2).

Paramètres pharmacocinétiques de l'iloprost après inhalation de 5 microgrammes d'iloprost à l'aide du nébuliseur I-Neb AAD par comparaison avec le nébuliseur Prodose

	C_{max} (pg/ml) **moyenne géométrique (CV en %)**	T_{max} (h), **médiane (intervalle)**	$ASC_{(0-t)}$ (pg.h/ml) **moyenne géométrique (CV en %)**
I-Neb	119 (41,2 %)	0,147 (0,086–0,268)	28,9 (47,4 %)
Prodose	80,0 (46,7 %)	0,183 (0,133–0,279)	18,7 (50,5 %)

$ASC_{(0-t)}$ = aire sous la courbe des concentrations sériques en fonction du temps entre T_{0h} et la dernière concentration sérique mesurable
CV = coefficient de variation

Populations particulières de patients

Insuffisance rénale
Une étude par perfusion intraveineuse de l'iloprost a montré que la clairance du médicament est significativement plus faible chez des patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal et en dialyse discontinue (CL moyenne = 5 ± 2 ml/minute/kg) que chez des insuffisants rénaux non dialysés (CL moyenne = 18 ± 2 ml/minute/kg).

Insuffisance hépatique
L'iloprost étant intensément métabolisé au niveau hépatique, les altérations de la fonction hépatique influent sur les concentrations plasmatiques du produit. Au cours d'une étude par voie intraveineuse, les résultats obtenus chez 8 patients atteints de cirrhose hépatique ont permis d'estimer la clairance moyenne à 10 ml/minute/kg**.**

Age et sexe
Il n'a pas été mis en évidence de retentissement du sexe sur la pharmacocinétique de l'iloprost. Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible chez les sujets âgés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité systémique

Au cours des études de toxicité aiguë, l'administration par voie orale et intraveineuse d'iloprost en dose unique a entraîné des symptômes sévères d'intoxication ou la mort des animaux (IV) à des posologies environ deux fois plus élevées que la dose thérapeutique intraveineuse. Du fait de la forte activité pharmacologique de l'iloprost et compte tenu des doses unitaires utilisées pour l'usage thérapeutique, les résultats observés lors des études de toxicité aiguë ne sont pas prédictifs d'un risque d'effets indésirables en administration aiguë chez l'homme. Comme attendu avec une prostacycline, l'iloprost a entraîné des effets hémodynamiques (vasodilatation, rougeur cutanée, hypotension, inhibition des fonctions plaquettaires, détresse respiratoire) et des signes généraux d'intoxication, tels qu'apathie, troubles de la marche et modifications posturales.

La perfusion intraveineuse/sous cutanée continue d'iloprost pendant des périodes allant jusqu'à 26 semaines chez des rongeurs et des non rongeurs n'a pas provoqué de toxicité organique à des doses 14 à 47 fois supérieures à l'exposition systémique chez l'homme. Les seules observations ont été les effets pharmacologiques attendus : hypotension, rougeur cutanée, dyspnée, accélération de la motilité intestinale.

Selon les valeurs de C_{max} chez le rat, l'exposition systémique lors de ces études par voie parentérale était environ 3,5 fois supérieure à l'exposition maximale pouvant être atteinte après une inhalation. Cette dose maximale de 48,7 microgrammes/kg/jour a également constitué la dose sans effet indésirable (NOAEL, "no observed adverse effect level") évaluée lors des études de toxicité de l'iloprost par inhalation chez le rat, allant jusqu'à 26 semaines. L'exposition systémique après inhalation, calculée sur la base des valeurs de l'aire sous la courbe des concentrations (ASC) chez le rat, était environ 13 fois supérieure à l'exposition thérapeutique correspondante chez l'homme.

Potentiel génotoxique et tumorigène

Les études *in vitro (*sur bactéries, cellules de mammifères et lymphocytes humains*)* et *in vivo* (test du *micronucleus*) sur les effets génotoxiques n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène. Aucun potentiel tumorigène de l'iloprost n'a été observé au cours des études menées chez le rat et la souris.

Toxicité sur la reproduction

Au cours des études de toxicité embryo-fœtale chez le rat, l'administration intraveineuse continue d'iloprost a entraîné des anomalies non dose-dépendantes de phalanges uniques des pattes antérieures chez certains fœtus/petits.

Ces altérations ne sont pas considérées comme des effets tératogènes, mais sont plus probablement liées à l'induction par l'iloprost d'un retard de croissance au cours de la phase finale de l'organogénèse, en raison de modifications hémodynamiques au niveau fœto-placentaire. Aucun trouble du développement post-natal ni des fonctions de reproduction n'a été constaté témoignant du fait que le retard de croissance intra-utérin a été compensé au cours du développement post-natal. Lors d'études comparables d'embryotoxicité menées chez le lapin et le singe, aucune anomalie digitale de ce type ni aucune anomalie structurelle macroscopique n'a été observée, même après des doses beaucoup plus élevées, dépassant plusieurs fois la dose utilisée en thérapeutique. Chez le rat, l'iloprost et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel en faibles quantités (moins de 1 % de la dose

d'iloprost administrée par voie intraveineuse). Aucun trouble du développement post-natal ni des fonctions de reproduction n'a été constaté chez les animaux exposés lors de l'allaitement.

Tolérance locale, potentiel de sensibilisation par contact et d'antigénicité

Chez le rat, l'inhalation d'iloprost à la concentration de 20 microgrammes/ml jusqu'à 26 semaines n'a provoqué aucune irritation locale des voies respiratoires supérieures et inférieures.

Une étude de sensibilisation dermique (test de maximisation) et un test d'antigénicité chez le cobaye n'ont révélé aucun potentiel à induire une sensibilisation.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Trométamol
Éthanol 96 %
Chlorure de sodium
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules de 1 ml, incolores, en verre de type I, contenant 1 ml de solution pour inhalation par nébuliseur, identifiées par un code couleur composé de deux anneaux (blanc et jaune).
Ampoules de 3 ml, incolores, en verre de type I, contenant 2 ml de solution pour inhalation par nébuliseur, identifiées par un code couleur composé de deux anneaux (blanc et rose).

1 ml de solution pour inhalation par nébuliseur :
Boîtes de 30, 42 ou 168 ampoules.

2 ml de solution pour inhalation par nébuliseur :
Boîtes de 30, 90, 100 ou 300 ampoules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Lors de chaque séance de nébulisation, verser tout le contenu d'une ampoule de Ventavis dans la cuve du nébuliseur immédiatement avant l'emploi.

Eliminer toute solution restant dans le nébuliseur après la séance de nébulisation. En outre, les instructions d'hygiène et de nettoyage des nébuliseurs fournies par les fabricants des dispositifs doivent être soigneusement respectées.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Allemagne

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/255/001 – 34009 564 92022 : Ventavis 10 µg/ml Solution pour inhalation par nébuliseur, Voie inhalée ampoule (verre) 2 ml (10 µg/ml) 30 ampoules
EU/1/03/255/002 – 34009 564 92190 : Ventavis 10 µg/ml Solution pour inhalation par nébuliseur, Voie inhalée ampoule (verre) 2 ml (10 µg/ml) 100 ampoules
EU/1/03/255/003 – 34009 564 92251 : Ventavis 10 µg/ml Solution pour inhalation par nébuliseur, Voie inhalée ampoule (verre) 2 ml (10 µg/ml) 300 ampoules
EU/1/03/255/004 – 34009 375 48052 : Ventavis 10 µg/ml Solution pour inhalation par nébuliseur, Voie inhalée ampoule (verre) 1 ml (10 µg/ml) 30 ampoules
EU/1/03/255/005 – 34009 375 48113 : Ventavis 10 µg/ml Solution pour inhalation par nébuliseur, Voie inhalée ampoule (verre) 1 ml (10 µg/ml) 168 ampoules
EU/1/03/255/011 – *34009 300 078 1 5* : Ventavis 10 µg/ml Solution pour inhalation par nébuliseur, Voie inhalée ampoule (verre) 1 ml (10 µg/ml) 42 ampoules

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 Septembre 2003
Date de dernier renouvellement : 26 août 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Novembre 2014

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DELIVRANCE
Liste I
Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en pneumologie ou en cardiologie.
Inscrit sur la liste de rétrocession. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge hors T_2A.
Agréé aux collectivités.

Représentant local
Bayer HealthCare
220 avenue de la recherche
59120 Loos
Pharmacovigilance (numéro vert) :0 800 87 54 54

www.bayerhealthcare.fr

Conformément à la charte de la visite médicale et en vertu des dispositions des articles 38 et suivants de la loi informatique et Libertés, nous vous informons que vous disposez d'un droit d'accès, de modification et d'opposition pour des motifs légitimes, aux données à caractère personnel collectées vous concernant. Vous pouvez exercer ce droit en vous adressant au Pharmacien Responsable, Bayer HealthCare, Parc Eurasanté, 220 Avenue de la recherche, 59373 LOOS Cedex

Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable de Bayer HealthCare : PR.France@bayer.com

V02/14